

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Casos clínicos:

Glomerulonefritis C3 y SHU atípico familiar, las dos caras de la patología renal mediada por complemento



Dra. Elena Román Ortiz |
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Declaración de conflictos de interés

- He colaborado en actividades financiadas por Sobi. Esta financiación no ha influido en la elaboración de esta presentación ni en mis opiniones de ámbito profesional o científico.

CONFIDENCIAL

Presentación del caso

Niña de 9 años, asintomática, remitida para valoración desde Nefrología por predisposición familiar y genética de enfermedad renal (julio 2023).

Antecedentes familiares:

Padre diagnosticado de GNC3; hermano SHU atípico.

El padre presentó la primera manifestación de la enfermedad a los 14 años con proteinuria e hipocomplementemia y fue diagnosticado de C3G a la edad de 36. Recibió tratamiento con prednisona, MMF, avacopan y posteriormente iptacopán.

Estudio familiar:

- Padre portador de variante en C3 (c.3481C>A; p.Gln1161Lys) en heterocigosis, heredada de su madre asintomática. Caracterizada como variante ganancia de función patogénica en pacientes con C3G y aHUS porque afecta a la regulación de C3 por MCP y FH¹. La variante p.Gln1161Lys se asocia con niveles bajos de C3 y presencia de fragmentos activados de C3 (C3dg), indicando fuerte activación de la vía alternativa.
- Hermano de 6 años portador de esta variante en C3 y haplotipo de riesgo para SHUa en MCP. Manifestó SHUa a la edad de 11 meses y recibió tratamiento con eculizumab, actualmente ravulizumab.
- Nuestra paciente es portadora de esta variante en C3:p.Gln1161Lys heredada de su padre sin haplotipo de riesgo en FH ni MCP.



1. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, Moghal N, Kaplan BS, Weiss RA, Lhotta K, Kapur G, Mattoo T, Nivet H, Wong W, Gie S, Hurault de Ligny B, Fischbach M, Gupta R, Hauhart R, Meunier V, Loirat C, Dragon-Durey MA, Fridman WH, Janssen BJ, Goodship TH, Atkinson JP. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. Blood. 2008 Dec 15;112(13):4948-52. doi: 10.1182/blood-2008-01-133702

Presentación del caso

Examen físico:

Peso: 31,9 kg (P53, 0,08DE)
Talla: 137,2 cm (P70, 0,54DE)
IMC: 16,95 kg/m² (P67, 0,44DE)
SC: 1,11 (Fórmula de Du Bois)

Presión arterial:

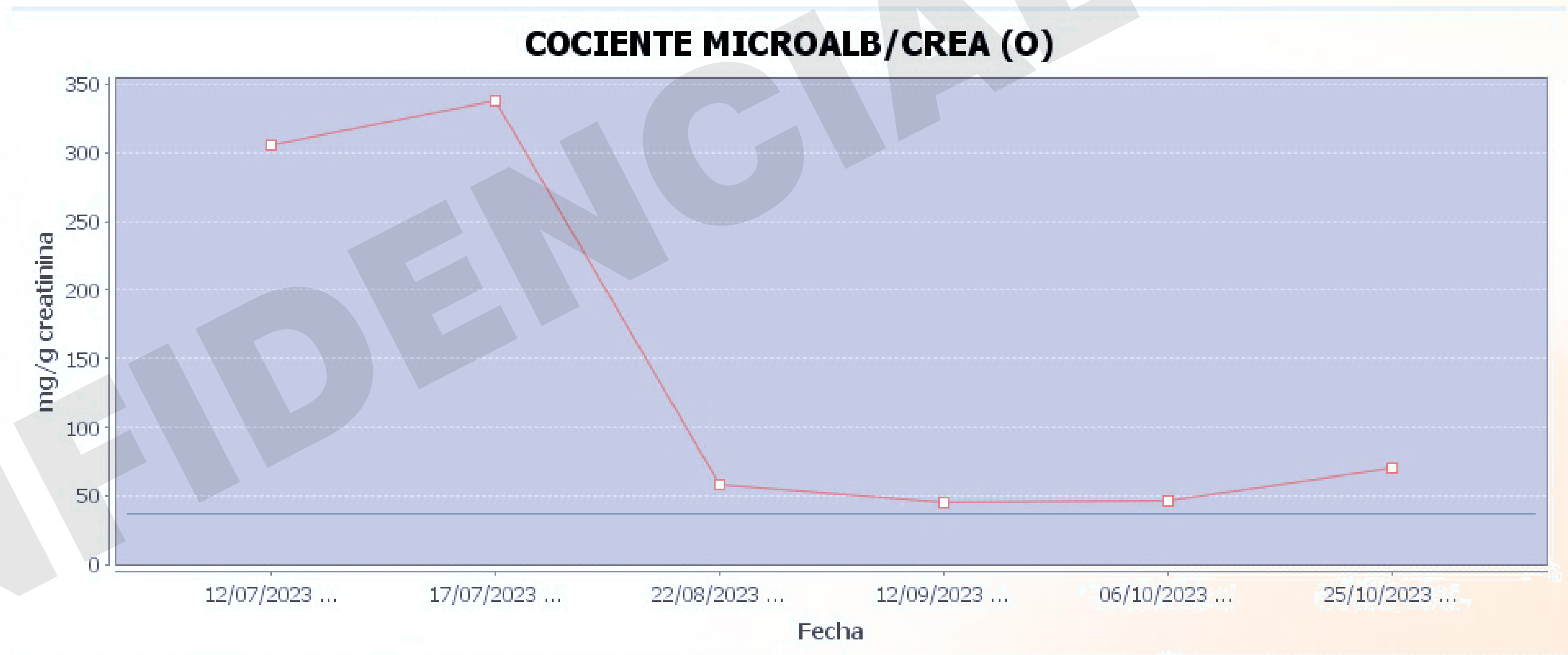
109/58

110/59

Percentil 89/48

Referencia P90 111/73

Analítica de orina:



Pr/Cr 0,52 g/g creatinina;

COCIENTE MICROALB/CREA (O): 338 mg/g creatinina.

ANORMALES: DENSIDAD: 1,022; PH (Reacción): 5,5; GLUCOSA: negativo; PROTEÍNAS: 30 mg/dL; HEMOGLOBINA: Negativo.

Presentación del caso

Exploraciones complementarias:

- Hemograma: hematíes: $4,88 \times 10^{12}/L$; hemoglobina: 13,0 g/dL; hematocrito: 38,1 %; VCM: 78,2 fl; Leucocitos: $5,4 \times 10^9/L$; Neutrófilos: 53,3 %; Linfocitos: 36,2 %; Monocitos: 8,3 %; Eosinófilos: 1,8 %; Basófilos: 0,4 %; Plaquetas: $289 \times 10^9/L$; VPM: 8,5 fl;
- Haptoglobina: 94 mg/dL;
- UREA: 29 mg/dL; CREATININA: 0,43 mg/dL; CISTATINA C: 0,92 mg/L LDH: 92 mg/dL; proteínas totales: 7,1 g/dL; albúmina: 4,6 g/dL.
- Filtrado glomerular Cr 128, CisC 76, CkiD 90 ml/min/1,73m².
- Proteinuria 520 mg/día = 850 mg/m²/día = 20 mg/m²/h.
- Albuminuria 298 mg/d; proteinuria no selectiva, albúmina 57%.
- C3: 59- 62 mg/dL; C4: 27,3 mg/dL;
- Anticuerpos anti-FH, C3Nef negativos
- CH50: 46 U/mL.
- ANA (IFI): Negativo A 1/80; Anti-DNA negativo, Ac. IgG anti-MPO-ANCA: < 0,20 UI/mL; Ac. IgG anti-PR3-ANCA: < 0,2 UI/mL;
- SGA -, ASLO, serología CMV, EBV, mycoplasma negativos
- Ecografía Doppler renal normal.

¿Se puede inferir el diagnóstico de GNC3 por los antecedentes y la analítica?

¿Es imprescindible una biopsia renal aunque el estudio genético haya identificado una variante en el gen C3 patogénica?

¿El resultado de la biopsia podría cambiar la actitud terapéutica?



Recomendaciones terapéuticas

1416

Pediatr Nephrol (2010) 25:1409–1418

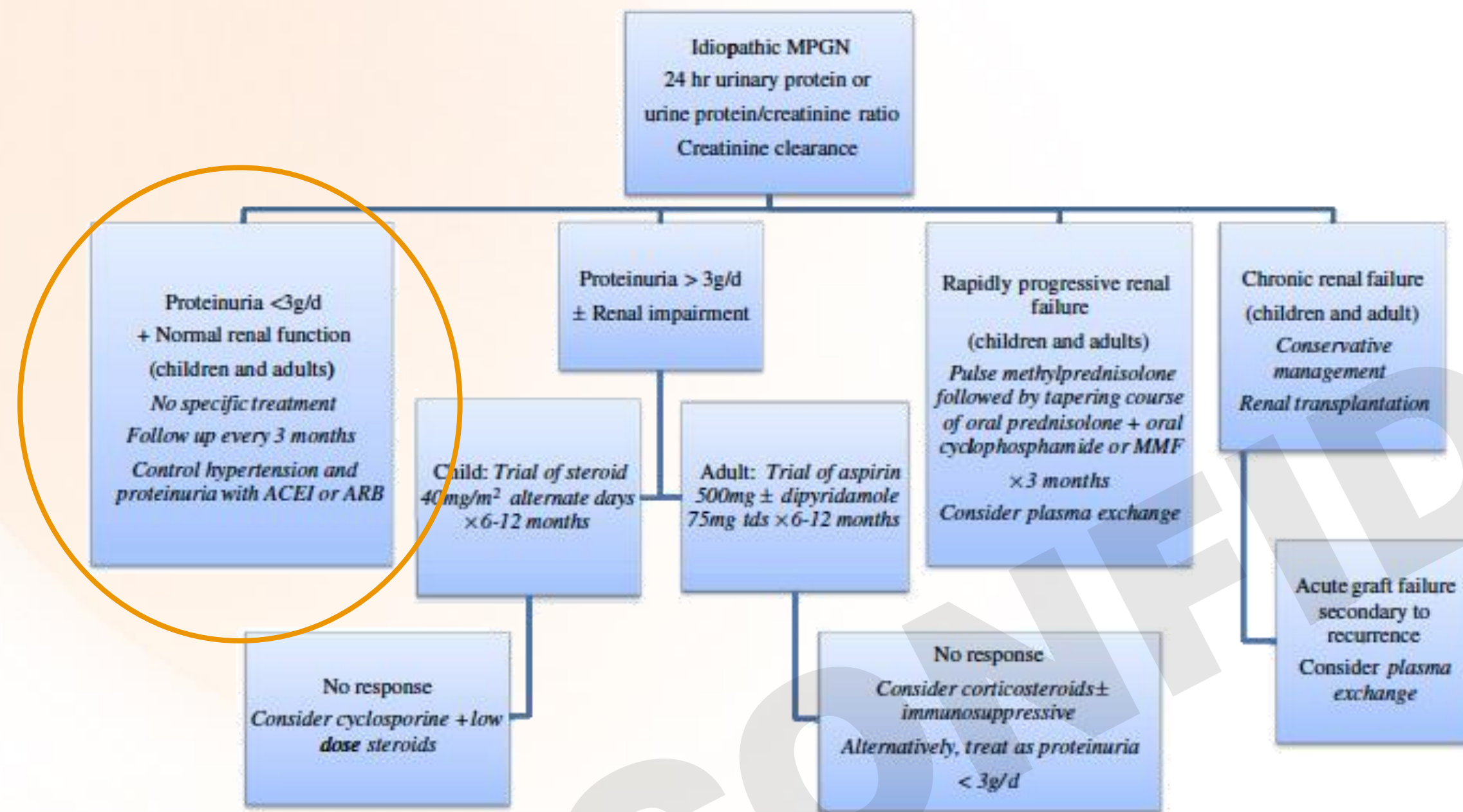


Fig. 4 Treatment options of idiopathic MPGN depending on the level of proteinuria and renal dysfunction. *ARB* Angiotensin receptor blocking agent, *ACEI* angiotensin-converting enzyme inhibitor, *MMF* mycophenolate mofetil

(1)

1. Alchi B, Pediatric Nephrol 2010.
2. Vivarelli M, 2022.

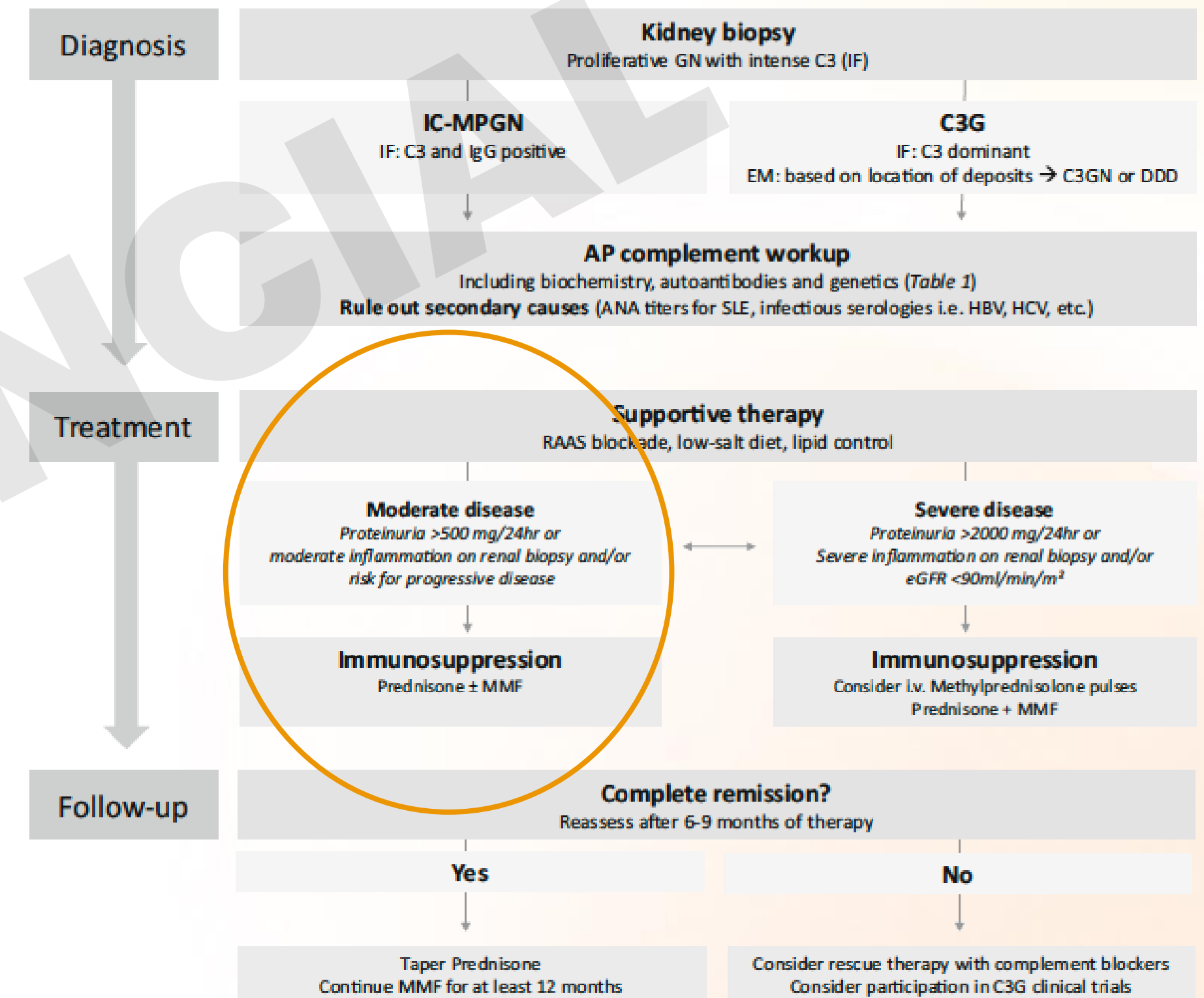
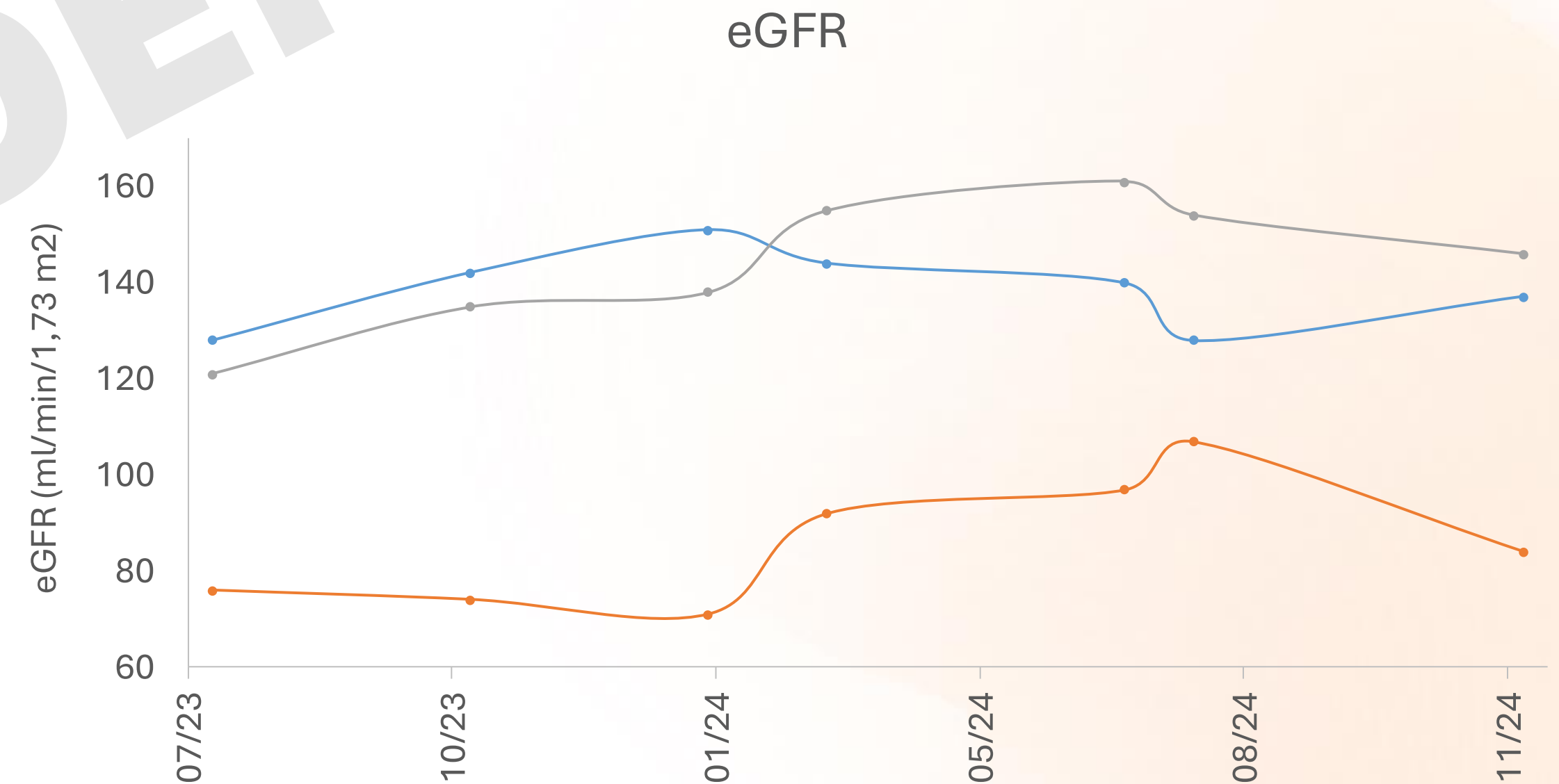
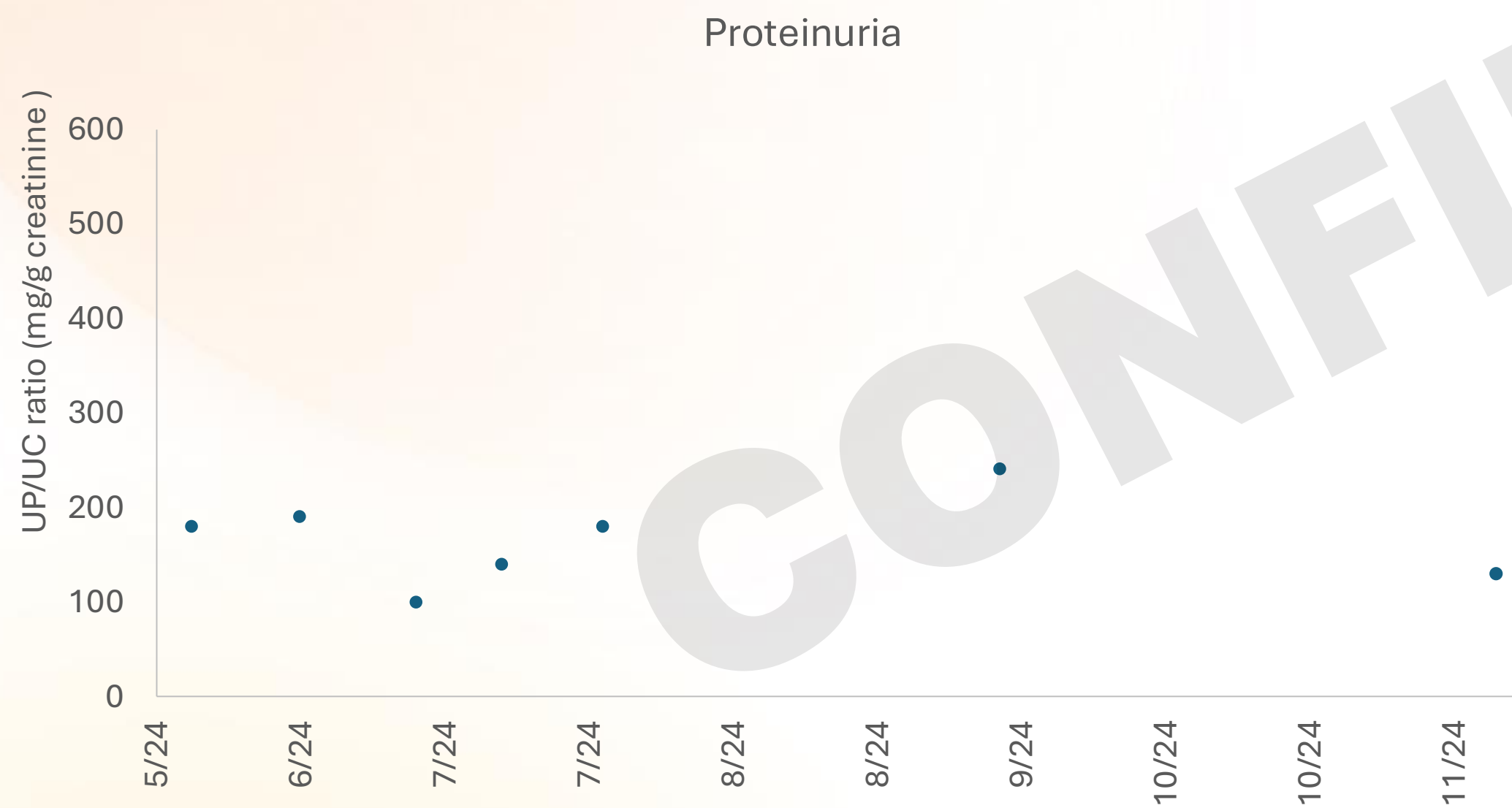


Fig. 3 Management of children with C3G and IC-MPGN. Upon diagnosis by kidney biopsy, exclusion of secondary causes by screening for systemic lupus erythematosus by ANA serology and for infectious causes compatible with clinical presentation (frequently HBV, HCV) followed by genetic and serological work-up of the alternative and terminal pathway of complement are warranted. In terms of therapy, all

children should receive supportive measures. The use and intensity of immunosuppression (IS) should be established based on clinical and histological disease activity. Reassessment of response at 6–9 months should lead to IS tapering if response has been achieved, to referral to a specialized center for use of complement inhibiting agents, if possible within a clinical trial, if disease persists

Actitud inicial

- Tratamiento de soporte con candesartán por el bajo grado de proteinuria sin otros datos de afectación renal, monitorizar la función renal, la proteinuria y la activación específica de complemento y actitud expectante en cuanto a la la biopsia renal.
- En respuesta al tratamiento con dosis bajas de candesartán, disminuyó la microalbuminuria manteniendo filtrado glomerular y PA normal por lo que se mantuvo la actitud conservadora.



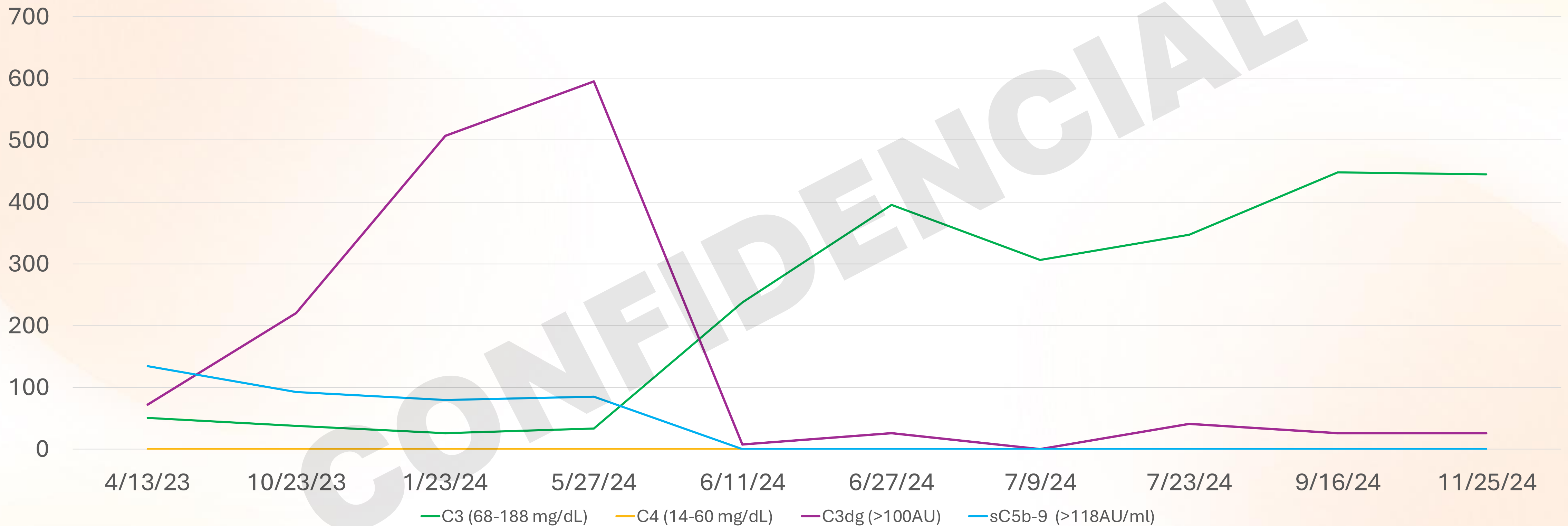
— Creatinine-based "Bedside Schwartz" equation (2009)
— Cystatin C-based equation (2012)
— Creatinine-Cystatin C-based CKiD equation (2012)

¿Además de la función renal y la proteinuria,
algún biomarcador es más específico
respecto a la actividad de la afectación renal?

¿La evolución de la hipocomplementemia
podría guiar la toma de decisiones?



Monitorización de la actividad de complemento. Niveles de C3, fragmentos activados de C3dg y C5b9s



- Evolución 6º mes: se observó disminución progresiva de los niveles de C3 e incremento de los fragmentos activados de C3 (C3dg), lo que sugería una importante activación de la vía alternativa del complemento.

Actividad de complemento, fragmentos activados de C3dg y C5b9s

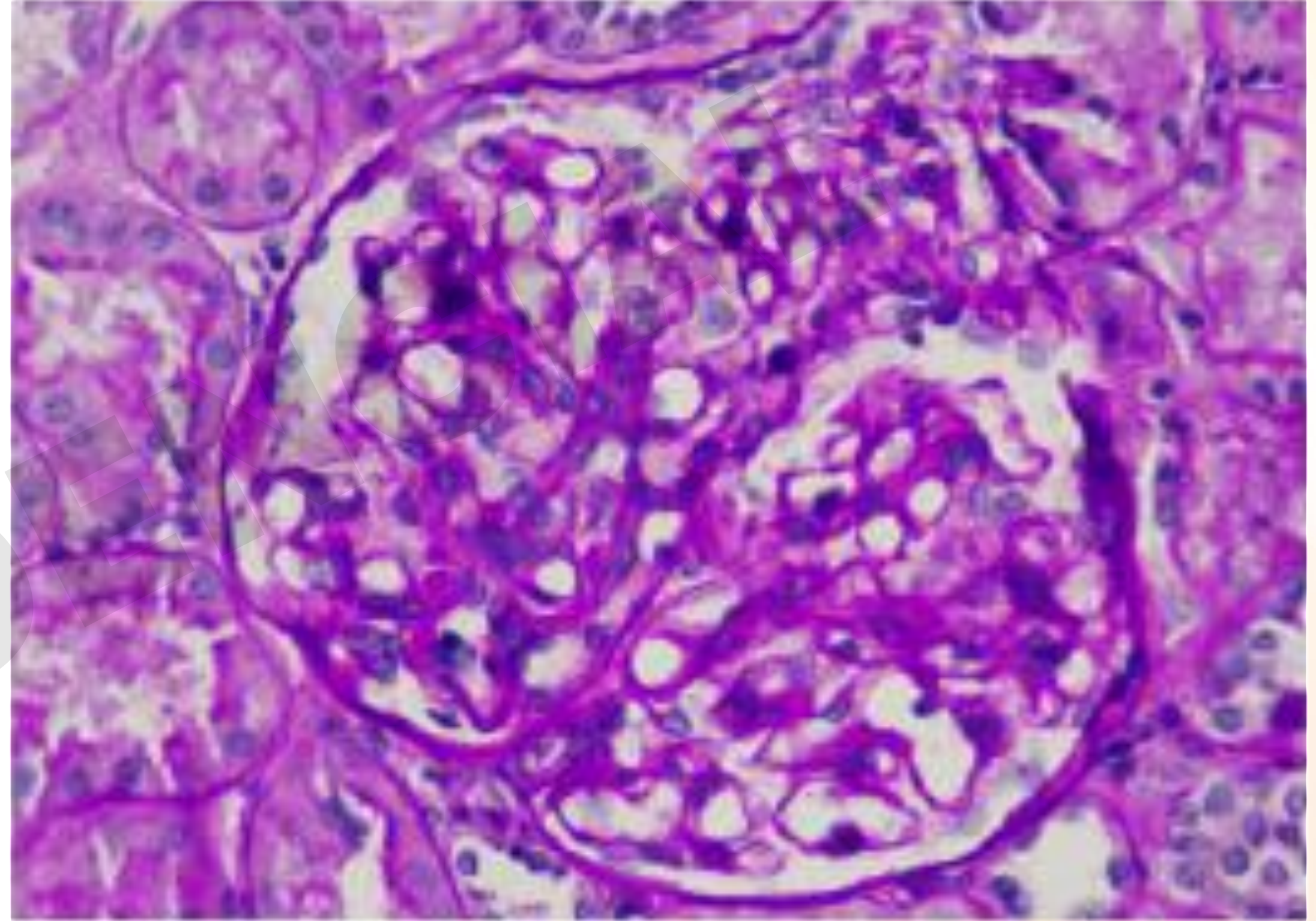
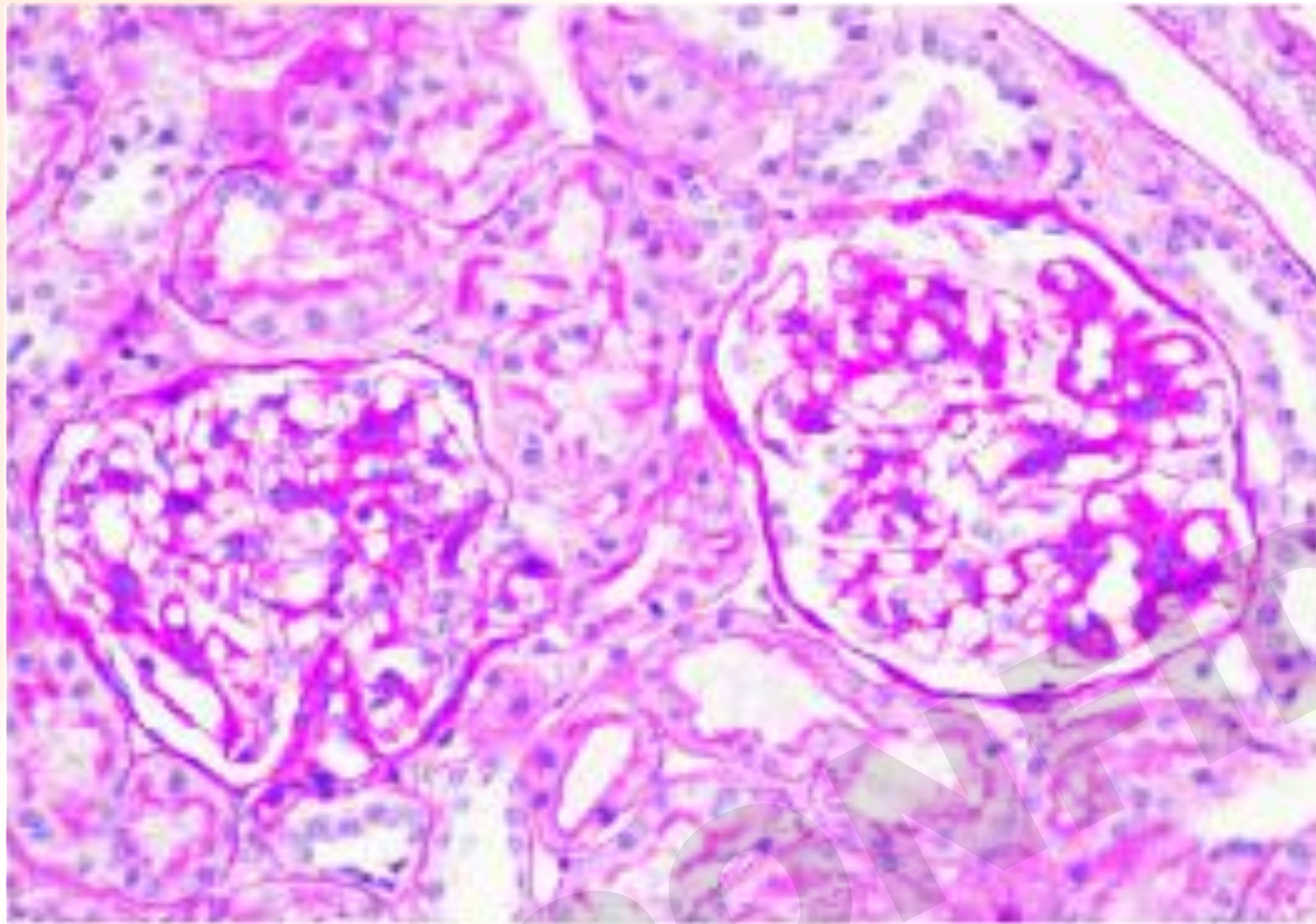
Monitorización de la actividad de complemento					Tratamientos	
	C3 (68-188 mg/dL)	C4 (14-60 mg/dL)	C3dg (>100AU)	sC5b-9 (>118AU/ml)	Fecha	
Fecha						
4/13/23	50	-	72	134		
					7/17/23	
10/23/23	37	-	220	92		
1/23/24	25	-	507	79		
5/27/24	33	-	595	85	5/27/24	
6/11/24	237	-	7	0		
6/27/24	395	-	25	-		
7/9/24	306	-	0	0		
7/23/24	347	-	40	-		
9/16/24	448	-	25	-		
11/25/24	445	-	25	0		



Importante y progresiva activación de la vía alternativa de complemento → **indicación de biopsia renal percutánea** para evaluar el grado de afectación renal, las características de dicha afectación (cambios membranoproliferativa y/o signos de daño endotelial microangiopatía trombótica), dada la complejidad de la variante en C3 y su expresión fenotípica en los familiares afectos.

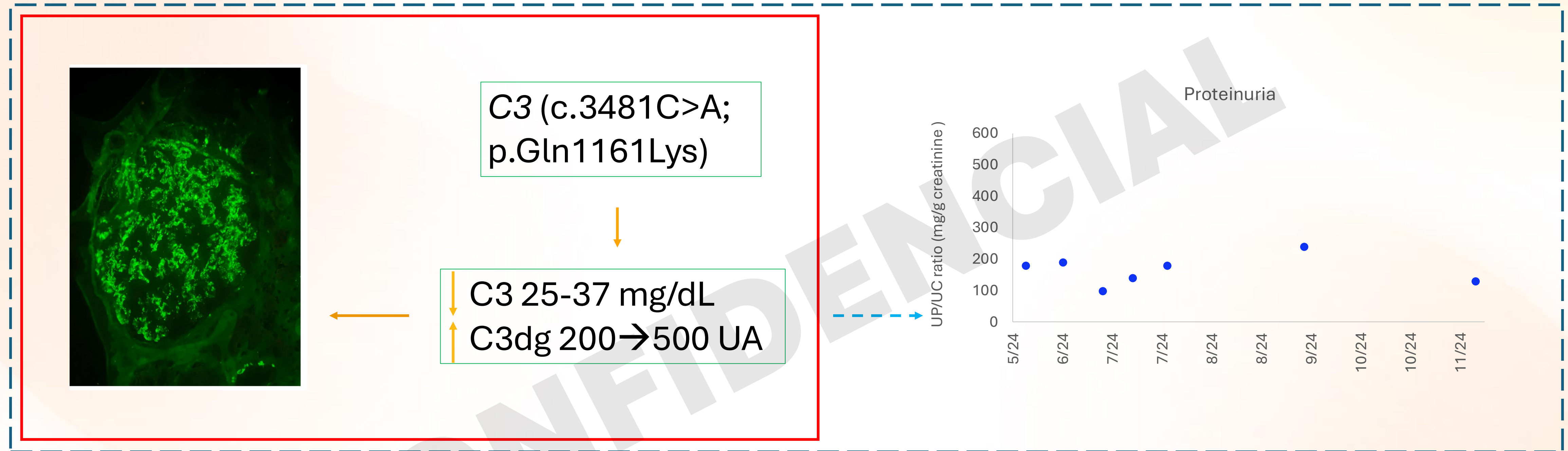
Biopsia renal

Glomerulonefritis C3 membranoproliferativa difusa



- MO: Patrón membranoproliferático con proliferación mesangial difusa con engrosamientos segmentarios de la membrana basal glomerular (PAS 200X). Sinequias a la cápsula de Bowman. (PAS 400x). IFTA < 5%
- IF C3 +++ mesangial y pared capilar. C4 + pericapilar.
- ME: depósitos mesangiales, paramesangiales, endocapilares y subendoteliales.

Clínica, histología y complemento



- Concordancia entre el estudio genético, los ensayos de activación de complemento y la GN membranoproliferativa con depósitos C3, pero discordancia entre la activación de complemento e histología con la repercusión clínica y grado de proteinuria.
- El tratamiento con candesartán podría contribuir a la estabilidad clínica, si bien el incremento de fragmentos activados de C3 pone de manifiesto la incapacidad de este fármaco para frenar el mecanismo patogénico que conduce a la lesión histológica y el curso silente de daño renal crónico.

Guía de práctica clínica y recomendación de expertos en C3G

- Tratamiento en niños y adolescentes con glomerulopatía C3 (2023)
- IECA/ARA2.
- Prednisona y micofenolato mofetilo.
- Anticalcineurínicos en pacientes refractarios e inhibidores de C5, en pacientes con activación de C5b9.

1.



KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES

Mycophenolate mofetil (MMF) + glucocorticoids

If this fails, eculizumab should be considered

2.

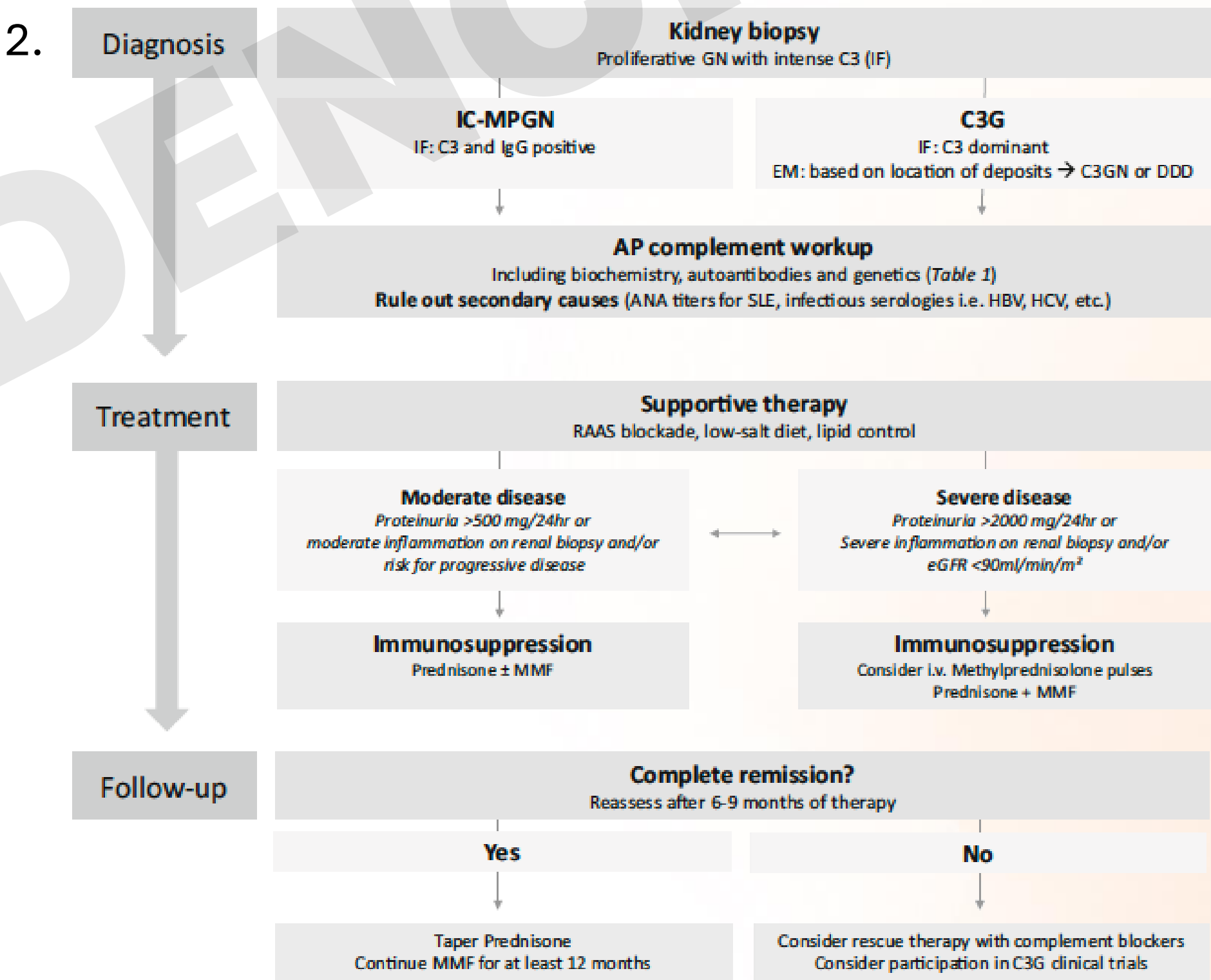


Fig. 3 Management of children with C3G and IC-MPGN. Upon diagnosis by kidney biopsy, exclusion of secondary causes by screening for systemic lupus erythematosus by ANA serology and for infectious causes compatible with clinical presentation (frequently HBV, HCV) followed by genetic and serological work-up of the alternative and terminal pathway of complement are warranted. In terms of therapy, all

children should receive supportive measures. The use and intensity of immunosuppression (IS) should be established based on clinical and histological disease activity. Reassessment of response at 6–9 months should lead to IS tapering if response has been achieved, to referral to a specialized center for use of complement inhibiting agents, if possible within a clinical trial, if disease persists

1. Kidney International 2021 100S1-S276DOI: (10.1016/j.kint.2021.05.021)
2. Vivarelli M, 2022

Nuevos tratamientos: inhibidores de complemento en C3G

KI REPORTS
KIReports.org

CLINICAL RESEARCH
2023
Check for updates

Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases
Bradley P. Dixon¹, Larry A. Greenbaum², Liwei Huang³, Sar Yiwei Zhang⁴ and Li Li⁵
¹Renal Section, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia, USA; ²Tidewater Kidney & ³Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; and ⁴Apellis Pharma, USA

ORIGINAL ARTICLE
2025
Check for updates

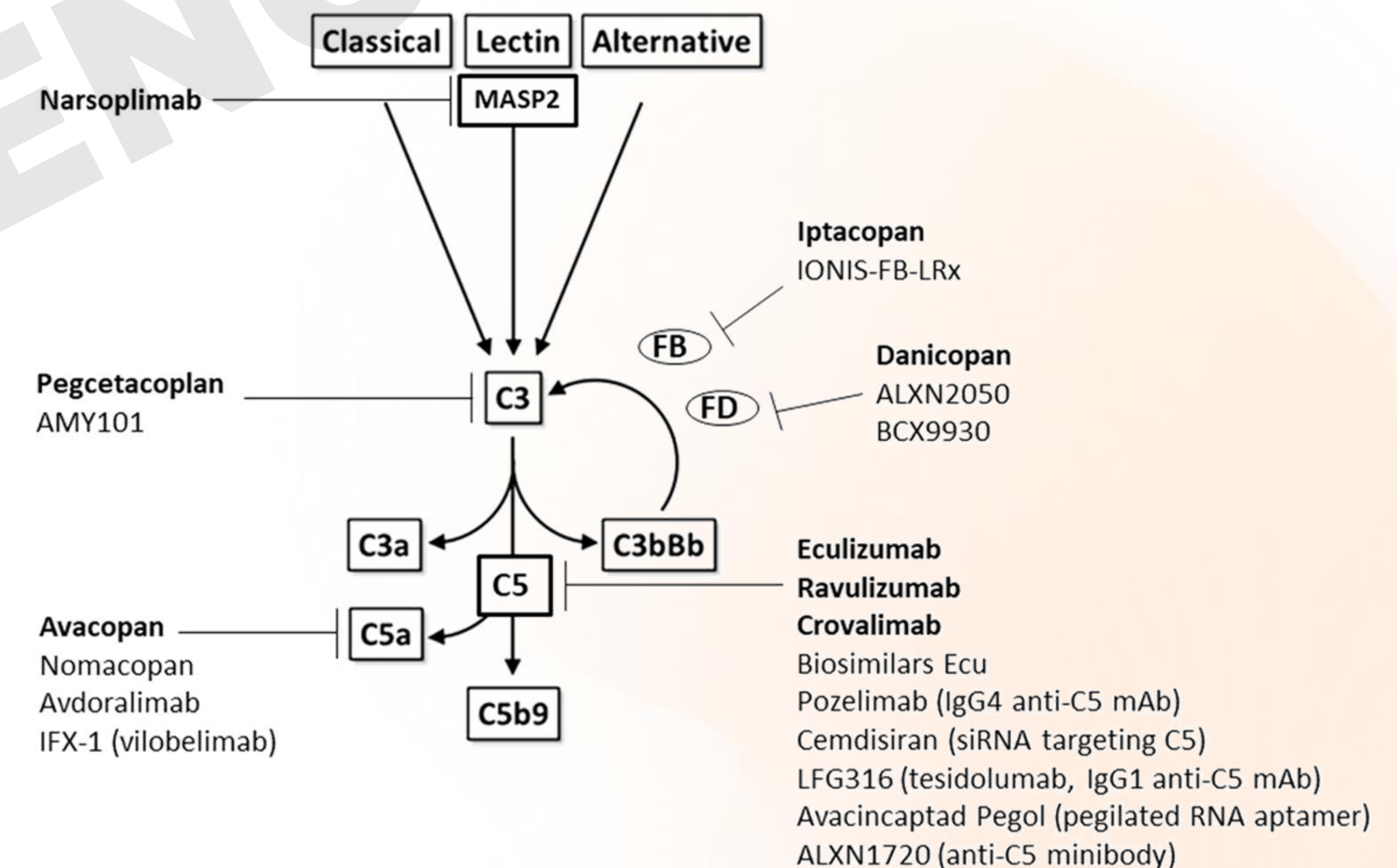
Efficacy of complement inhibition with pegcetacoplan in children with C3 glomerulopathy
Maria Cristina Mancuso¹ · Massimo Cugno² · Samantha Griffini² · Elena Grovetti² · Teresa Nittoli¹ · Antonio Mastrangelo³ · Francesco Tedesco⁴ · Giovanni Montini³ · Gianluigi Ardissino¹

Pediatric Nephrology (2024) 39:1387–1404
<https://doi.org/10.1007/s00467-023-06120-8>

EDUCATIONAL REVIEW

Complement inhibitors in pediatric kidney diseases: new therapeutic opportunities

Luca Antonucci^{1,2} · Joshua M. Thurman³ · Marina Vivarelli^{1,4} 



- Ensayo fase II 2 **DISCOVERY** (NCT03453619) 21 pacientes IgAN, NL, NM y C3G.
- Ensayo fase II **NOBLE** (NCT04572854), 12 pacientes con C3 o MP-IC postrasplante.
- Ensayo fase III **VAILANT** (NCT05067127), 90 pacientes con C3G o IC-MPGN nativo o recurrente. Adultos y adolescentes >12 años. pegcetacoplán (1080 mg adultos y adolescentes >50 kg, dosis reducidas para adolescentes <50 kg) frente placebo 6 meses, seguido de terapia activa para todos los participantes 6 meses.
- Serie de 5 casos pediátricos (mancuso, MC Pediatr Nephrol 2025).

Tratamiento

- En esta paciente, consideramos que el tratamiento idóneo debería ir dirigido al mecanismo patogénico de su enfermedad inhibiendo la sobreactivación de C3 ya que se había identificado la mutación patogénica que condiciona la activación de vía alternativa del complemento, no se identificaron anticuerpos frente a convertasa C3Nef ni C3Bb, se demostró que dicha activación era progresiva y se evidenció su repercusión en el parénquima renal en el estudio histológico.
- Se solicitó tratamiento con pegcetacoplán como tratamiento de uso fuera de ficha técnica y fue aprobado por la Comisión de Farmacia del Hospital.

Pauta de tratamiento en pediatría

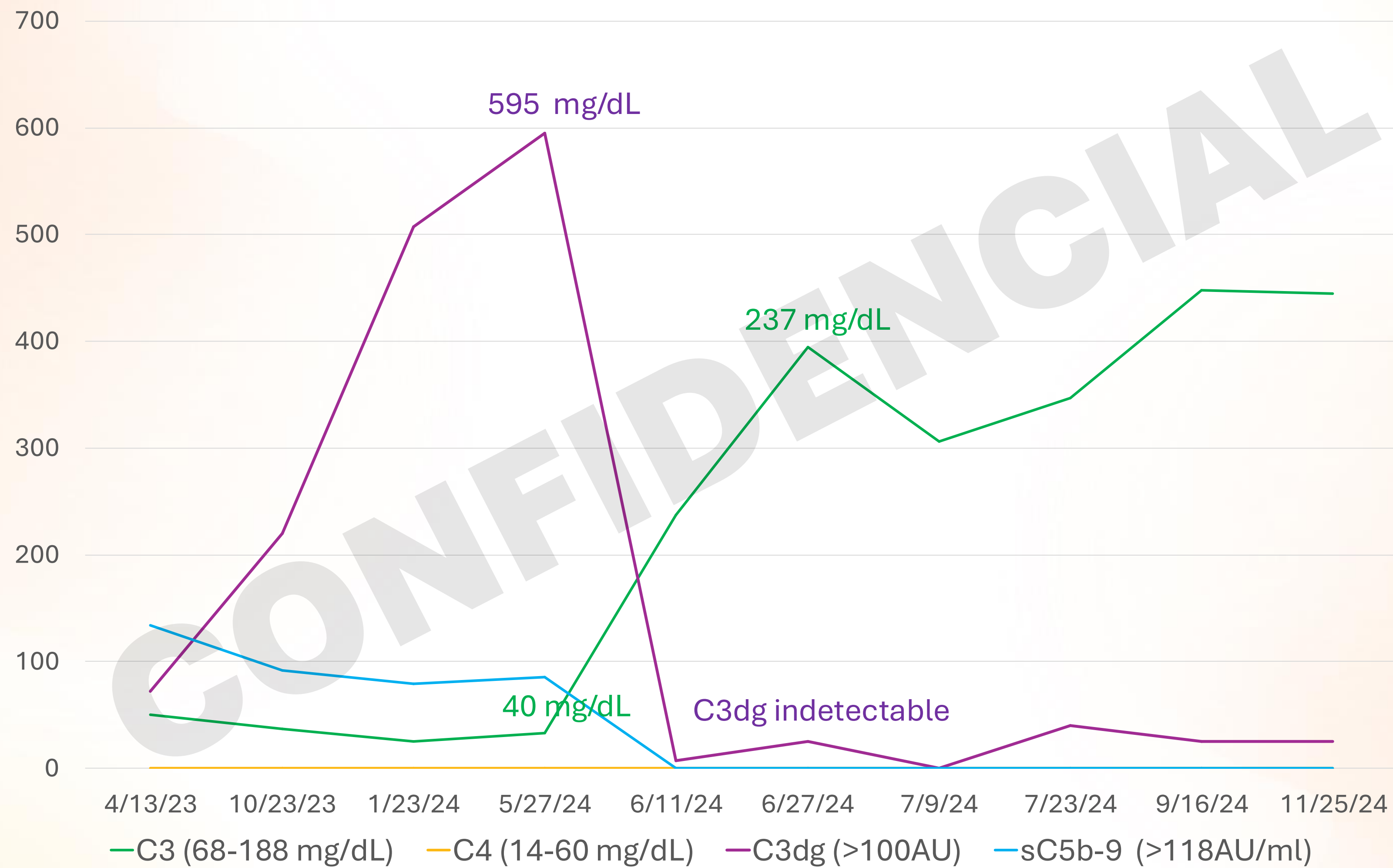
Table 3: Planned Dosing Regimens (Pegcetacoplan and Placebo)

Weight	First dose (infusion volume)	Second dose (infusion volume)	Maintenance dosing regimen (infusion volume)
All adult participants, adolescent participants ≥50 kg	1080 mg (20 mL)	1080 mg (20 mL)	1080 mg twice weekly (20 mL)
Adolescent participants 35 to <50 kg	648 mg (12 mL)	810 mg (15 mL)	810 mg twice weekly (15 mL)
Adolescent participants 30 to <35 kg	540 mg (10 mL)	540 mg (10 mL)	648 mg twice weekly (12 mL)

Participants and/or their caregivers will be trained to administer the infusions, as described in Section 9.5.

If a participant misses any regularly scheduled doses for any reason, all efforts should be made to restart dosing as soon as possible to reach and maintain therapeutic steady-state concentrations of pegcetacoplan. A single missed dose should be administered as soon as possible, regardless of whether the missed dose is administered on a regularly scheduled dosing day. Dosing should then continue twice weekly at the prescribed dose level (see Table 3 above) according to the original dosing schedule, even if this results in an interval of less than 3 days between 2 doses. If multiple doses are missed, dosing should resume as soon as possible at the prescribed dose level (see Table 3 above) according to the original dosing schedule. The medical monitor should be notified of any gaps in dosing.

Evolución y tratamiento

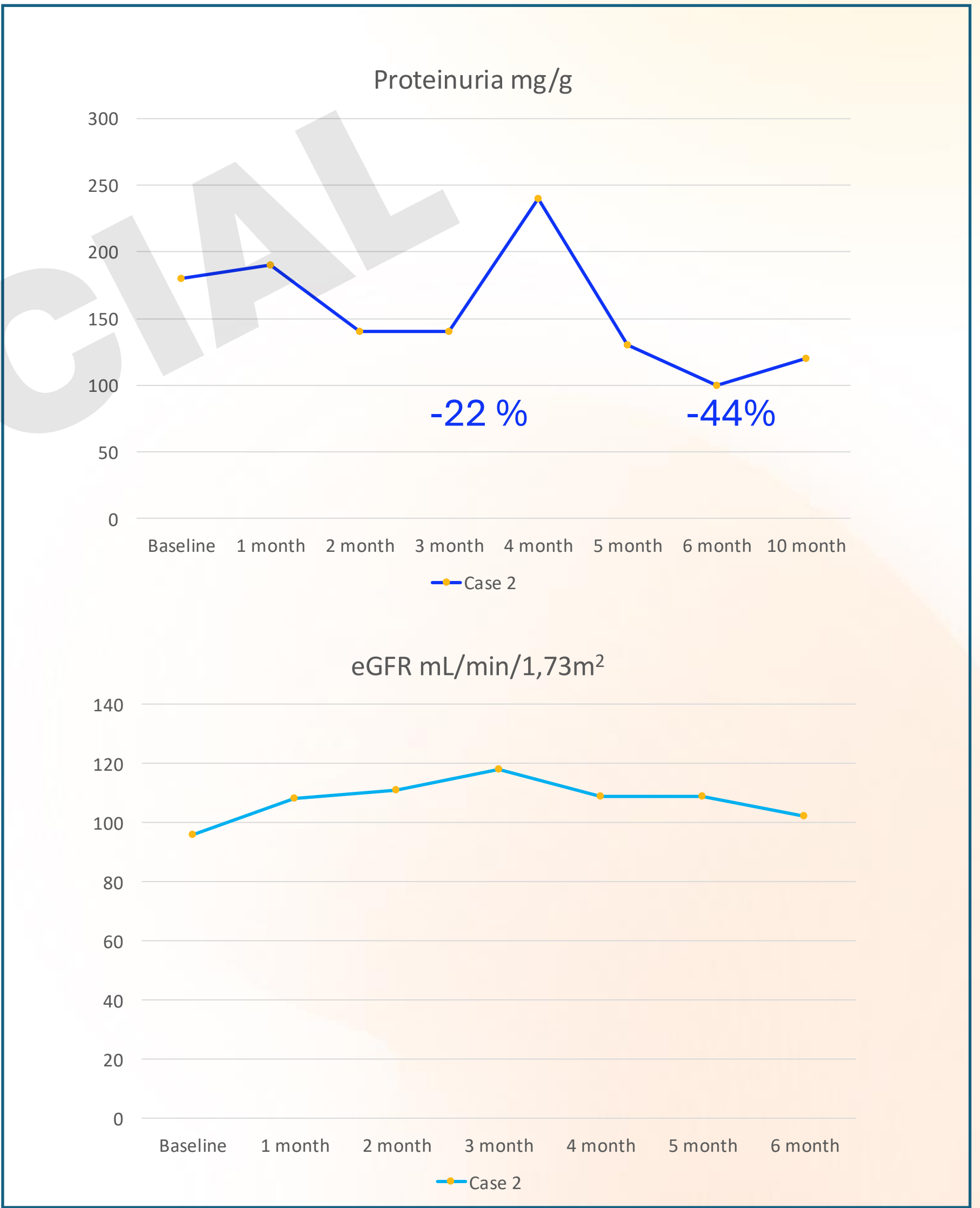
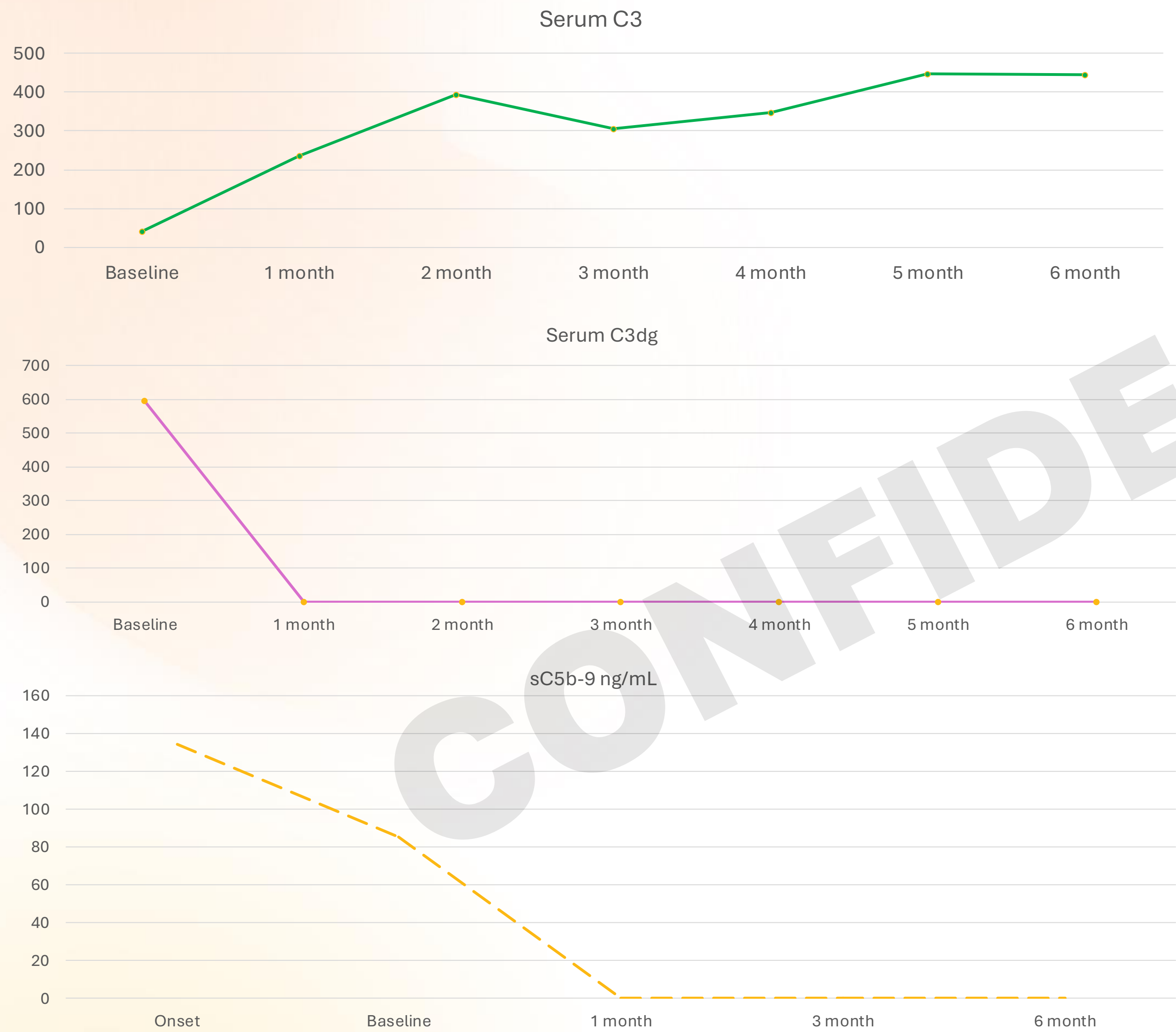


Evolución 10 meses → **Pegcetacoplán**



24 meses remisión completa

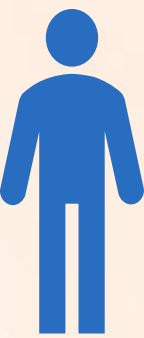
Evolución y tratamiento



Pegcetacoplan in idiopathic and familial paediatric C3 Glomerulopathy

AIM: Observational study of C3 inhibition with pegcetacoplan in paediatric patients with refractory or genetic C3G

DESIGN & OUTCOMES:



1. 10 years girl. Multi-resistant nephrotic syndrome with terminal pathway activation

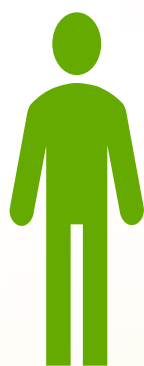
Diffuse membrano-proliferative pattern

C3+++



2. 10 years girl. Familial genetic C3G [C3: p. Gln1161Lys]

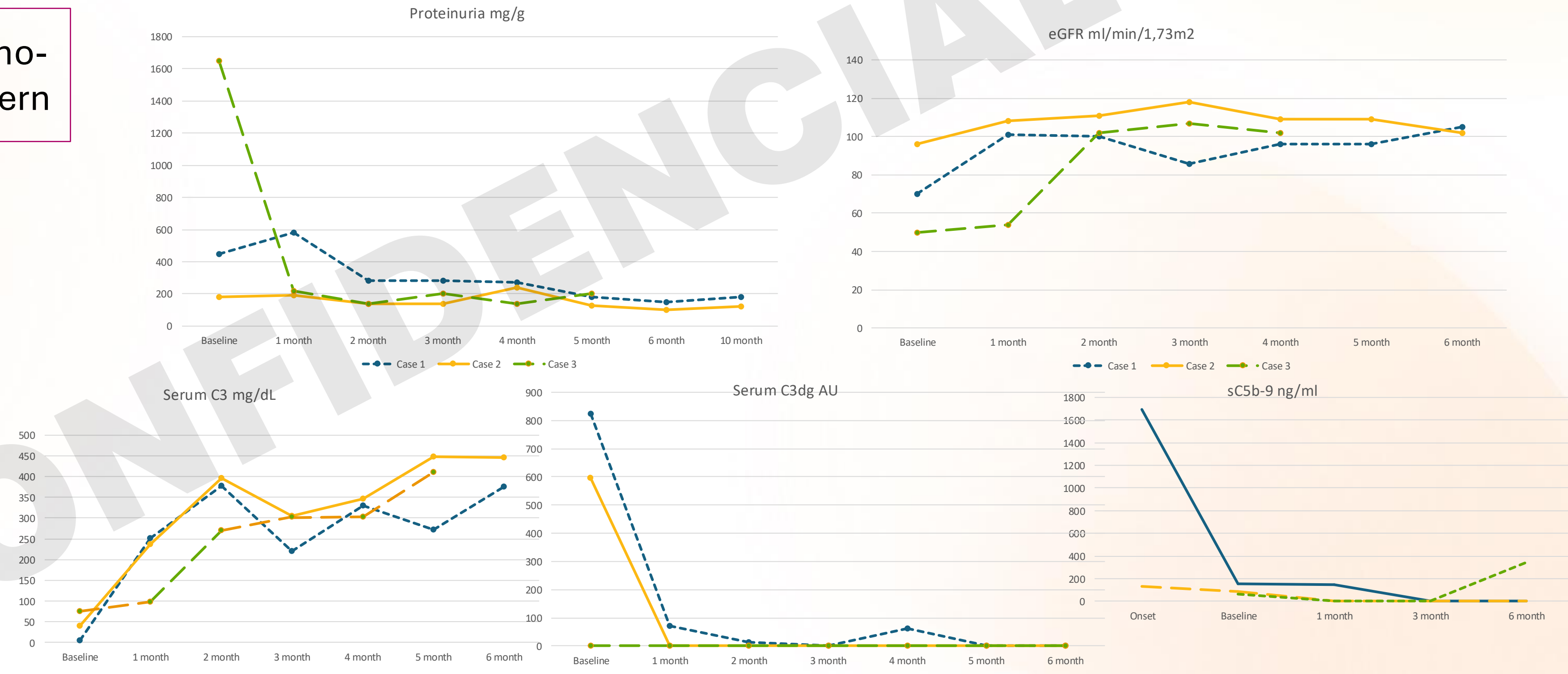
C3+++



3. 13 years girl. Multi-resistant nephrotic syndrome IC related

C3+++
IgG+
C4d+++

Results 6-12 month after Pegcetacoplan: complete remission (+ MMF case 3)



CONCLUSION: Pegcetacoplan is an effective treatment for both refractory idiopathic and genetic C3G, enabling the minimize of immunosuppression. Complement activity studies are essential for target and individual therapy.

Román Ortiz et al. 2025

Conclusiones

- Pegcetacoplán ha mostrado eficacia como monoterapia de primera línea en glomerulonefritis C3 genética y familiar.
- Los marcadores de activación de complemento se han correlacionado con la respuesta clínica.
- La función renal y la proteinuria no han resultado ser indicadores sensibles de la actividad de la enfermedad.
- La decisión terapéutica fue guiada por los marcadores de complemento, la biopsia renal, la predisposición genética y la historia familiar.

Puntos para discusión

- Inicio de tratamiento en pacientes con activación del complemento pero función renal preservada y leve-moderada proteinuria que mejora con terapia de soporte.
- ¿En qué punto se encuentra el umbral de reversibilidad?
- Pegcetacoplán, ¿terapia de rescate o primera línea?
- ¿Qué sentido tiene la inmunosupresión en GNC3 en ausencia de autoanticuerpos?

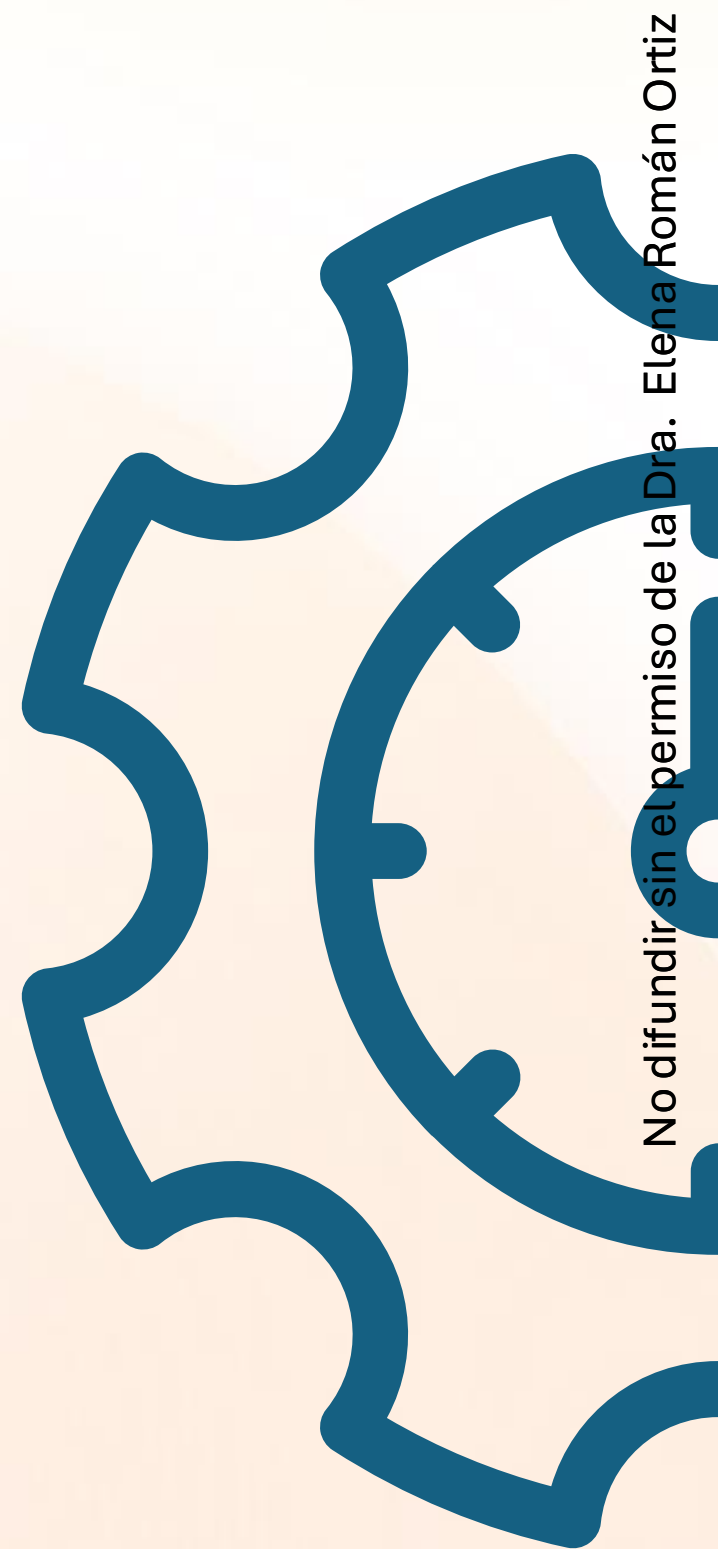
“El no y el sí son breves de decir pero
piden pensar mucho”

Baltasar Gracián

Pregunta 1

En un paciente pediátrico con proteinuria e hipocomplementemia sin otros antecedentes:

- A. El primer diagnóstico es glomerulonefritis postinfecciosa.
- B. No está indicada una biopsia renal hasta comprobar hipocomplementemia persistente 8 semanas.
- C. El diagnóstico diferencial principal es GN relacionada con infección versus GN membranoproliferativa.
- D. Está indicado el estudio genético de complemento.

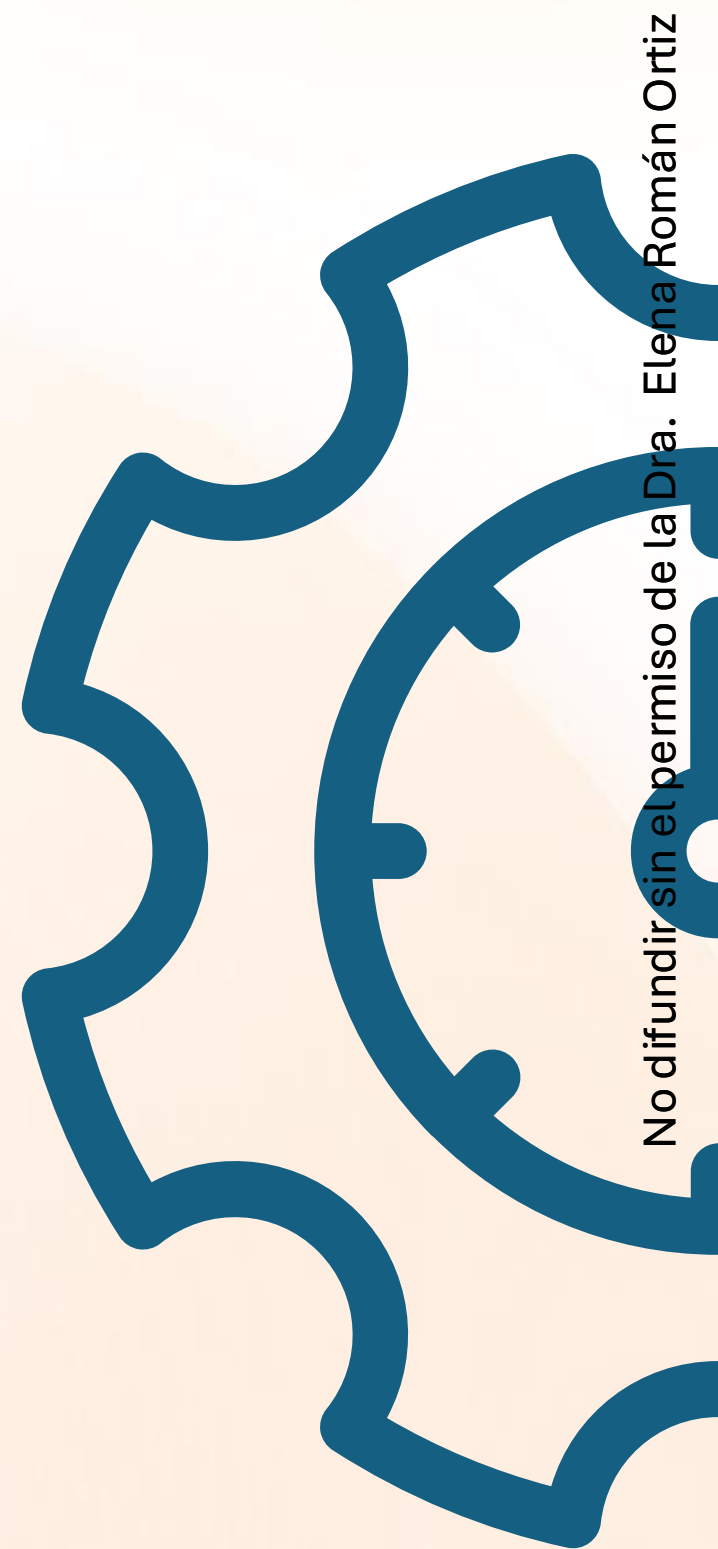


No difundir sin el permiso de la Dra. Elena Román Ortiz

Pregunta 2

La terapia de bloqueo de C3 con pegcetacoplán en la C3G:

- A. Estaría indicada si existe hipocomplementemia C3.
- B. Está indicada en GNC3 con variantes patogénicas de complemento.
- C. En la MPGN, la inmunofluorescencia no modifica ni descarta la indicación de tratamiento con pegcetacoplán.
- D. Se podría ajustar la dosis por los niveles de C3 en plasma.



No difundir sin el permiso de la Dra. Elena Román Ortiz



¡Muchas gracias!

CONFIDENCIAL